

# Hydroxychlorochín a jeho potenciálny význam v liečbe Covid-19

Janka Vyšehradská<sup>1</sup>, Róbert Vyšehradský<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Klinika detí a dorastu, Univerzita Komenského v Bratislave, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzitná nemocnica Martin

<sup>2</sup>Klinika pneumológie a ftizeológie, Univerzita Komenského v Bratislave, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzitná nemocnica Martin

*Medzi najintenzívnejšie skúmané lieky v kontexte Covid-19 patrí známe antimalarikum chlorochín a jeho analóg hydroxychlorochín. Tieto lieky sa v súčasnosti tiež používajú na liečbu niektorých autoimunitných ochorení a už viac ako štvrt' storočia je známy aj ich antivírusový účinok. Prostredníctvom inhibície glykozylácie vírusových proteínov a ich proteolytickej maturácie redukovujú infekčnosť vírusov a majú aj imunomodulačný potenciál. Viaceré štúdie naznačujú efektívnosť hydroxychlorochínu v liečbe pacientov s Covid-19, no dôkazy o klinickej účinnosti zatiaľ nie sú dostatočné. Preto je nutné hydroxychlorochín stále vnímať ako experimentálnu liečbu. V tejto indikácii je použiteľná v rámci klinických štúdií alebo ako off-label liečba s bremenom plnej zodpovednosti za účinnosť aj prípadné nežiaduce účinky na indikujúcom lekárovi.*

**KLúčové slová:** Covid-19, klinické skúšanie, chlorochín, hydroxychlorochín

## **Hydroxychloroquine and its Potential Importance in the Treatment of COVID-19 disease**

*Antimalarial medications chloroquine and its analogue hydroxychloroquine are among the most intensively studied drugs in the context of COVID-19. These drugs are currently also used to treat some autoimmune diseases, and their antiviral effect has been known for more than a quarter-century. By inhibiting the glycosylation of viral proteins and their proteolytic maturation, they reduce viral infectivity and also have immunomodulatory potential. Several studies indicate the importance of hydroxychloroquine in the treatment of patients with COVID-19, but there is a lack of evidence of its clinical efficacy. Therefore, hydroxychloroquine should still be seen as an experimental treatment. In this indication, the use is possible in clinical trials or as an off-label treatment with a burden of full responsibility for efficacy as well as possible adverse effects on the indicating physician.*

**Keywords:** COVID-19, clinical trial, chloroquine, hydrochloroquine

Pediatrics (Bratisl.) 2020; 15 (2): 160-163

## Úvod

Chlorochín bol syntetizovaný v roku 1934 a o 15 rokov neskôr FDA (*Food and Drug Administration*) odsúhlasila jeho medicínske použitie. Liečivo bolo pôvodne používané na **prevenciu a liečbu niektorých typov malárie**. V roku 1950 bol syntetizovaný **hydroxychlorochín**, ktorý vykazuje priaznivejší bezpečnostný profil pri rovnakých liečebných účinkoch. FDA odsúhlasila jeho medicínske použitie v roku 1955. Liek sa začal empiricky využívať **v liečbe difúzných chorôb spojiva**, predovšetkým reumatoidnej artritídy, systémového lupus erythematoses, Sjögrenovho syndrómu, antifosfolipidového syndrómu, porphyria cutanea tarda, ale aj ako druholíniová liečba chronickej sarkoidózy. Od 70. rokov minulého storočia je známy jeho **imunopresívny** a protizápalový efekt<sup>(13)</sup>.

## **Teoretické predpoklady účinnosti hydroxychlorochínu v liečbe Covid-19**

Už viac ako štvrt' storočia je známy **protivírusový účinok** hydroxychlorochínu. Prostredníctvom inhibície glykozylácie vírusových proteínov a ich proteolytickej maturácie redukuje infekčnosť vírusov<sup>(8,12)</sup>. Hydroxychlorochín preukázal *in vitro*

účinnosť proti rôznym RNA vírusom vrátane SARS-CoV-1<sup>(14)</sup>. Jeho protivírusové pôsobenie zahŕňa inhibíciu vstupu viriónov do buniek prostredníctvom inhibície syntézy kyseliny sialovej a glykozylácie proteínov, čo bráni viazaniu vírusu na hostiteľskú bunku a vstupu do nej<sup>(10,15)</sup>. Okrem toho hydroxychlorochín blokuje endozomálnu acidifikáciu, ktorá aktivuje endozomálne proteázy. Tieto proteázy sú potrebné na iniciáciu fúzie koronavírusu SARS-CoV-1 s endozómom, ktorou sa uvoľňujú virióny do bunky<sup>(16)</sup>. Ďalší potenciálny mechanizmus zásahu do patogenézy Covid-19 je **imunomodulačný**. Hydroxychlorochín redukuje syntézu receptorov skupiny Toll a cGAS-STING signalizácie. Týmto mechanizmom dochádza k redukcii uvoľňovania celého radu prozápalových cytokínov z viacerých imunitných buniek<sup>(13)</sup>.

## **Dôkazy o účinnosti hydroxychlorochínu proti SARS-CoV-2 in vitro**

Chlorochín v koncentrácii, ktorá je reálne dosiahnuteľná v pľúcnom tkanive pri bežnom terapeutickom dávkovaní, preukázal schopnosť výrazne redukovať vírusovú replikáciu v kultúre buniek Vero E6<sup>(15)</sup>.

## Aktuálny stav vedomostí o klinickej účinnosti hydroxychlorochínu proti SARS-CoV-2

Údaje o klinickej efektívnosti pri liečbe Covid-19 sú limitované a nie vždy konkordantné. Hlavnou limitáciou dosiaľ publikovaných prác je metodológia. Na metodologických nedostatkoch sa podieľa hlavne časový faktor. Akútnosť pandemickej situácie a z nej prameniaca potreba rýchle šíriť informácie nedávajú podmienky na vytvorenie exaktne designovaných dvojito zaslepených randomizovaných štúdií ani pre následnú dôkladnosť analýzy ich výsledkov. Aj keď akceptujeme tieto objektívne determinanty kvality dôkazov, neznamená to, že nemáme predmetné publikácie čítať kriticky.

Kolektív autorov z Marseille<sup>(5)</sup> publikoval v marci 2020 predbežné výsledky otvorenej nerandomizovanej klinickej štúdie. Hodnotili v nej virologický efekt (počet kópií SARS-CoV-2 v nazofaryngálnom výtere) a klinický efekt (telesná teplota, dychová frekvencia, dĺžka hospitalizácie, mortalita) podávania hydroxychlorochínu v dávke 3x 200 mg buď samostatne, alebo v kombinácii s azitromycínom 250 mg á 24 hodín. *In vitro* aktivita azitromycínu proti vírusom zika a ebola je známa<sup>(2,9,11)</sup>. Bola tiež dokumentovaná jeho schopnosť zabrániť závažným respiračným komplikáciám u pacientov s vírusovými infekciami respiračného systému<sup>(1)</sup>. Efekt štúdiovej liečby porovnávali s kontrolnou skupinou, ktorá dostávala len symptomatickú liečbu. Kontrolnú skupinu tvorili pacienti, ktorí odmietli užívanie štúdiovej medicíny. V štúdiomom ramene bolo v čase hodnotenia 20 pacientov, z nich 6 dostávalo súčasne azitromycín, v kontrolnej skupine bolo 16 pacientov. Výsledky sú určite pozoruhodné: na 6. deň liečby bolo 70 % pacientov na hydroxychlorochíne hodnotených ako PCR-negatívni, kým v kontrolnej skupine to bolo len 12,5 %. V prípade kombinácie **hydroxychlorochín + azitromycín** bola virologická úspešnosť liečby 100 %. Liečba hydroxychlorochínom nebola úspešná u dvoch pacientov – išlo o matku a syna, čo evokuje myšlienku o možnej geneticky podmienenej príčine neúčinnosti liečby<sup>(5)</sup>.

Marseillská otvorená štúdia<sup>(5)</sup> je poznamenaná viacerými metodologickými nedostatkami. Počet subjektov je nízky, štúdia nebola randomizovaná. Z absencie randomizácie vyplynuli niektoré rozdiely medzi porovnávanými skupinami. Najvýznamnejší rozdiel je zrejme skutočnosť, že pacienti s monoterapiou hydroxychlorochínom mali iniciálnu vírusovú nálož vyššiu než pacienti liečení kombináciou hydroxychlorochín + azitromycín. Ak by sme porovnávali pokles vírusovej nálože len u pacientov s rovnakou iniciálnou náložou, bol by rozdiel medzi oboma ramenami menší. Traja pacienti z liečenej skupiny, ktorí boli preložení na jednotku intenzívnej starostlivosti, a jeden, ktorý zomrel, neboli zahrnutí do analýzy. V kontrolnej skupine len 4 zo 16 pacientov mali kontrolný nazofaryngálny ster vo všetkých termínoch definovaných metodikou. Možno tiež predpokladať významný výskyt falošne negatívnej PCR v štúdiu, pretože u viacerých pacientov sa po predchádzajúcom negatívnom výsledku neskôr objaví pozitívny výsledok. Tento problém môže súvisieť s voľbou prahovej hodnoty CT (Cycle Threshold) < 35 na hodnotenie výsledku PCR ako pozitívneho. Obvykle sa volí na daný účel hodnota < 38, čo predstavuje rozdiel v koncentrácii viriónov na úrovni 3 rádov.

Recentne rovnaké pracovisko publikovalo extenziu uvedenej štúdie: skúsenosti s podávaním uvedenej kombinácie liekov 80 pacientom s Covid-19<sup>(6)</sup>. Dokumentujú v nej rýchlu negativizáciu RT-PCR (CT >34) na liečbe: na 7. deň bolo negatívnych

83 % pacientov, na 8. deň 93 %. Na 12. deň nebol pozitívny ani jeden z liečených subjektov. Vírusové kultúry boli negatívne na 5. deň liečby v 97,5 % prípadov. Jediný z prezentovaných pacientov (86-ročný, prijatý v ťažkom klinickom stave) zomrel. Ďalší pacient bol v čase kompletizácie rukopisu ešte stále hospitalizovaný na JIS. Na adresu uvedenej extenzie je nutné poznamenať, že absentuje porovnávaci súbor. Keďže 92 % pacientov malo iniciálne NEWS skóre < 4 a len 2,7 % ho malo ≥ 7, je zrejme, že išlo takmer výhradne o pacientov s ľahkým klinickým priebehom ochorenia a je nemožné odhadnúť, či by klinický vývoj nebol rovnako priaznivý bez liečebnej intervencie. Autori ako jeden z primárnych cieľov štúdie vytýčili rýchlosť ukončenia kontagiozity liečených a zdôrazňujú epidemiologický význam urýchleného dosiahnutia virologickej negativizácie. Ani v prípade tohto cieľa však nemožno s ohľadom na metodiku dokázať, že podávaná liečba je významne prínosná.

Ďalšia publikovaná klinická štúdia pochádza zo Šanghaja<sup>(7)</sup>. Išlo o prospektívnu randomizovanú štúdiu na 30 pacientoch s Covid-19. V oboch ramenách bola podávaná „konvenčná“ liečba, v intervenčnom ramene navyše hydroxychlorochín v dávke 400 mg/deň počas 5 dní. Primárnym endpointom bola konverzia RT-PCR vo faryngálnom stere na 7. deň po randomizácii. Negativizácia faryngálneho steru na 7. deň bola dosiahnutá u 86,7 % pacientov v intervenčnom ramene a u 93,3 % kontrolných subjektov. Medzi oboma ramenami nebol zistený ani rozdiel v čase do negativizácie steru, v čase do normalizácie telesnej teploty či v dynamike CT nálezu. Základné problémy citovanej štúdie sú: limitovaný počet subjektov (po 15 v každom ramene) a skutočnosť, že „konvenčná“ liečba zahŕňala lieky s protívírusovou aktivitou (lopinavir/ritonavir, interferón-alfa). Autori poukazujú na nutnosť realizácie randomizovanej štúdie s rádovo vyšším počtom zaradených subjektov. Za jednu z príčin diskordantnosti výsledkov považujú skutočnosť, že populácia SARS-CoV-2 sa v čase mení. Upozorňujú aj na limitácie štúdií s jedným ramenom, ktoré ako porovnávaciu skupinu použili historické údaje.

**Hydroxychlorochín** v regionálnych a lokálnych odporúčaniach pre liečbu Covid-19

- 13. 2. 2020 bolo publikované odporúčanie juhokórejskej pracovnej skupiny na experimentálnu liečbu Covid-19 pomocou hydroxychlorochínu.
- 20. 2. 2020 multicentrická pracovná skupina čínskej provincie Kuang-tung odporučila podávanie hydroxychlorochínu (500 mg á 12 hodín počas 10 dní) pacientom s Covid-19 s odôvodnením, že liek zlepšuje klinický, röntgenologický obraz a skracaie priebeh ochorenia<sup>(17)</sup>.
- 19. 2. 2020 Gao et al. (2020) odporučili zaradenie hydroxychlorochínu do ďalšej verzie odporúčaní pre prevenciu, diagnostiku a liečbu pneumónie spôsobenej Covid-19, vydávaných Národnou zdravotnou komisiou Čínskej ľudovej republiky. Odporúčanie odôvodňujú výsledkami multicentrických klinických štúdií vykonaných v Číne, ktoré dokumentovali u viac ako 100 pacientov v porovnaní s kontrolnou liečbou zlepšenie nálezu zobrazovacích metód, podporu vírusovej konverzie a skrátenie priebehu ochorenia. Problémom je, že výsledky citovaných štúdií dosiaľ neboli publikované, štúdie ešte neboli uzatvorené a dve z nich boli zrušené (*Chinese Trial Register*)<sup>(4)</sup>.

- 17. 3. 2020 vedecká technická komisia talianskej liekovej agentúry AIFA vyjadrila podporu pre *off-label* použitie hydroxychlorochínu pri liečbe Covid-19 (AIFA 2020).
- Holandská Nadácia pracovnej skupiny pre antibiotickú politiku (SWAB) na svojich internetových stránkach od 20. 3. 2020 uvádza hydroxychlorochín ako jednu z troch látok (okrem chlorochínu a remdesiviru), ktoré vykazujú účinnosť proti SARS-CoV-2 *in vitro* a odporúča jeho použitie pri zlyhaní iniciálnej liečby či veľmi závažnom klinickom stave<sup>(16)</sup>.
- Hydroxychlorochín v iniciálnej dávke 400 mg á 12 hodín s následným podávaním 200 mg á 12 hodín je súčasťou odporúčanej liečby ľahkých, stredne ťažkých aj ťažkých prípadov potvrdenej infekcie Covid-19 aj podľa odporúčaní Belgického inštitútu pre zdravie (<https://www.sciensano.be/en>).

## Riziká použitia hydroxychlorochínu *off-label* v liečbe Covid-19

### Nežiaduce účinky:

- **Veľmi časté** ( $\geq 1/10$ ): bolesť brucha, nauzea.
- **Často** ( $1/10 - 1/100$ ) sa vyskytuje hnačka, vracanie, psychická labilita, bolesť hlavy, porucha akomodácie (reverzibilná), vyrážka, svrbenie kože.
- **Menej časté** ( $1/100 - 1/1000$ ) sú abnormálne výsledky testov funkcie pečene, pigmentové zmeny kože a slizníc, šedivenie, vypadávanie vlasov, nervozita, závraty, tinitus, retinopatia a korneopatia. Vývoj retinopatie viac závisí od kumulatívnej než od dennej dávky. Obvykle k nej dochádza po viac ako 5 rokoch užívania s kumulatívnou dávkou  $> 1000$  g. V počiatočnom štádiu môže byť reverzibilná, aj po prerušení podávania lieku môže dochádzať k jej progresii. Korneopatia nemá súvis s kumulatívnou dávkou, obvykle je reverzibilná.
- **Nežiaduce účinky, ktorých výskyt bol zaznamenaný, ale nie je dokumentovaná jeho častota:** útlm kostnej drene, urtikária, angioedém, bronchospazmus, hypoglykémia, psychóza, suicidálne správanie, kŕče, extrapyramídové príznaky (dystónia, dyskinéza, tremor), strata sluchu, fulminantné zlyhanie pečene, bulózne dermatózy, DRESS syndróm, fotosenzitivita, neuromyopatia, predĺženie QT-intervalu, kardiomyopatia. Kardiomyopatia je opisovaná len pri dlhodobom používaní a je závislá od kumulatívnej dávky.
- Ďalším rizikom použitia hydroxychlorochínu je skutočnosť, že účinnosť liečby nie je dostatočne overená a môže pacientov diskvalifikovať z podávania inej, účinnejšej liečby či zo zaradenia do klinických skúšaní nových liekov. Otvorená je aj otázka zásahu prípadnej efektívnej liečby do procesu aktívnej imunizácie. Včasné potlačenie infekcie by hypoteticky mohlo spôsobiť nedostatočnú imunizáciu a následne liečený subjekt predisponovať na reinfekciu. Preto by podľa aktuálneho stavu poznania mala byť farmakoterapia vyhradená pre

pacientov so závažným klinickým priebehom ochorenia. Napokon musíme myslieť aj na to, že ide o dôležitý liek v liečbe a prevencii malárie a plošné nasadenie v liečbe Covid-19 by mohlo spôsobiť vyčerpanie zdrojov pre túto overenú indikáciu<sup>(9)</sup>.

## Monitorovanie počas liečby

Každé *off-label* použitie lieku vytvára podmienky na etické problémy a je dôvodom na starostlivé monitorovanie bezpečnosti liečby. Pandemický výskyt choroby, ako je Covid-19, však predstavuje podmienky, ktoré neprajú systematickému monitorovaniu bezpečnosti liečby. V interných odporúčaniach z Brigham and Women's Hospital sa uvádza nasledujúce monitorovanie a bezpečnostné opatrenia pri podávaní hydroxychlorochínu:

- Vstupné EKG.
- Nezačať s podávaním hydroxychlorochínu v prípade, že QTc  $> 500$  ms alebo QTc  $> 550$  ms pri súčasnej kardiostimulácii alebo pri ramienkovej blokáde.
- Ukončiť podávanie ostatných liekov s potenciálom predĺženia QT-intervalu.
- Počas podávania realizovať telemetrické monitorovanie.
- Prerušiť podávanie hydroxychlorochínu pri náraste výskytu komorových extrasystol alebo pri výskyte paroxyzmálnej ventrikulárnej tachykardie.

Ak by sme mali uvedené opatrenie kriticky hodnotiť z hľadiska reálnych podmienok našich poskytovateľov ZS a epidemickej situácie, telemetrické monitorovanie nebude realizovateľné a prerušenie podávania všetkých liekov s potenciálom predĺženia QT-intervalu je takisto iluzórne, pretože zoznam takýchto liekov je veľmi dlhý a zahŕňa mnoho bežných a vitálne dôležitých liekov.

## Záver

- Podľa aktuálneho stavu medicínskeho poznania je nutné hydroxychlorochín vnímať stále ako experimentálnu liečbu Covid-19.
- Dôkazy o klinickej účinnosti nie sú dostatočné.
- Hydroxychlorochín je v tejto indikácii použiteľný v rámci klinických štúdií alebo ako *off-label* liečba s bremenom plnej zodpovednosti za účinnosť aj prípadné nežiaduce účinky na indikujúcom a ošetrojúcom lekárovi.

*Vyhlásenie o bezkonfliktnosti: nemáme potenciálny konflikt záujmov.*

### Adresa pre korešpondenciu:

MUDr. Janka Vyšehradská  
Klinika detí a dorastu UNM a JLF UK  
Kollárova 2, 036 59 Martin  
e-mail: vysehradska.janka@gmail.com

### Literatúra

1. BACHARIER L. B., GUILBERT T. W., MAUGER D. T., BOEHMER S., BEIGELMAN A., FITZPATRICK A. M. Early administration of azithromycin and prevention of severe lower respiratory tract illnesses in preschool children with a history of such illnesses: A randomized clinical trial. *JAMA*, 17, 2015, s. 2034-2044. doi: 10.1001/jama.2015.13896.
2. BOSSEBOEUF E., AUBRY M., NHAN T., DE PINA, J. J., ROLAIN J. M., RAOULT D. Azithromycin inhibits the replication of Zika virus. *J Antivirals Antiretrovirals*, 10, 2018, s. 6-11. doi: 10.4172/1948-5964.1000173.
3. CORTEGIANI, G. INGOGLIA, M. IPPOLITO, M.A. systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *Journal of Critical Care*, [<https://doi.org/10.1016/j.jccr.2020.03.005>].
4. GAO J., TIAN Z., YANG X. Breakthrough: chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends* 2020. [<https://doi.org/10.5582/bst.2020.01047>].
5. GAUTRET P., LAGIER J., PAROLA P., HOANG V. H., MEDDEB L., MAILHE M., DOUDIER B., COURJONE J., GIORDANENGO V., VIEIRA V. E., DUPONT H. T., HONORÉ S., COLSON P., CHABRIÈRE E., LA SCOLA B., ROLAIN J., BROUQUI P., RAOULTAC D. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *International Journal of Antimicrobial Agents*. [<https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>].

6. GAUTRET P., LAGIER J., HOANG P., MEDDEB L., SEVESTRE J., MAILHE M., DOUDIER B., AUBRY C., AMRANE S., SENG P., HOCQUART M., FINANCE J, VIEIRA F. E., DUPONT H. T., HONORÉ H., STEIN A., MILLION M., COLSON P., LA SCOLA B., VEIT V., JACQUIER A., DEHARO J., DRANCOURT M., FOURNIER P. E., ROLAIN J., BROUQUI P., RAOULT D. Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: an observational study. *Méditerranée Infection*. Dostupné na internete: [<https://www.mediterranee-infection.com/wp-content/uploads/2020/03/COVID-IHU-2-1.pdf>].
7. CHEN J., LIU D., LI L., LIU P., XU Q., XIA L., LING Y., HUANG D., SONG S., ZHANG D., QIAN Z., LI T., SHEN Y., LU H. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). *J Zhejiang Univ (Med Sci)*, 49, 2020, doi: 10.3785/j.issn.1008-9292.2020.03.03.
8. KLUMPERMAN J., LOCKER K., MEIJER A., HORZINEK M. C., GEUZE H. J., ROTTIER P. J. Coronavirus M proteins accumulate in the Golgi complex beyond the site of virion budding. *J J Virol*, 68, 1994, s. 6523–6534.
9. MADRID P. B., PANCHAL R. G., WARREN T. K., SHURTLEFF A. C., ENDSLEY A. N., GREEN C. E., KOLOKOLTSOVA. Evaluation of Ebola Virus Inhibitors for Drug Repurposing. *ACS Infect Dis*, 10, 2015, s. 317-26. doi: 10.1021/acscinfed.5b00030.
10. OLOFSSON S., KUMLIN U., DIMOCK K., ARNBERG N. Avian influenza and sialic acid receptors: more than meets the eye? *Lancet Infect Dis*, 5, 2005, s. 184-8.
11. RETALLACK H., DI LULLO E., ARIAS C., KNOPP K. A., LAURIE M. T., SANDOVAL-ESPINOSA C. Zika virus cell tropism in the developing human brain and inhibition by azithromycin. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 13, 2016, s. 14408-14413.
12. SAVARINO A., LUCIA M. B., RASTRELLI E., RUTELLA S., GOLOTTA C., MORRA E., TAMBURRINI E., PERNO C. F., BOELAERT J. R., SPERBER K., CAUDA R. Anti-HIV effects of chloroquine: inhibition of viral particle glycosylation and synergism with protease inhibitors. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 1, 2004, s. 223-32.
13. SCHREZENMEIER E., DÖRNER T. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology. *Nat Rev Rheumatol*, 16, 2020, 155-166. doi: 10.1038/s41584-020-0372-x.
14. TOURET F., DE LAMBALLERIE X. Of chloroquine and COVID-19. *Antiviral Res*, 2020. doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104762.
15. WANG M., CAO R., ZHANG L., YANG X., LIU J., XU M. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*, 2020. [<https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0>].
16. YANG Z. Y., HUANG Y., GANESH L., LEUNG K., KONG W. P., SCHWARTZ O., SUBBARAO K., NABEL G. J. pH-dependent entry of severe acute respiratory syndrome coronavirus is mediated by the spike glycoprotein and enhanced by dendritic cell transfer through DC-SIGN. *J Virol*, 78, 2004, s. 5642-50.
17. The multicenter collaboration group of Department of Science and Technology of Guangdong Province and Health Commission of Guangdong Province for chloroquine in the treatment of novel coronavirus pneumonia. [Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2020. doi: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.0019.